

Neue Verwendung von Chinolon-Antibiotika

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bestimmten Chinolon-Antibiotika zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen der Mundhöhle, insbesondere in der Tiermedizin.

Für verschiedene Fluorchinolon-Antibiotika wurde bereits eine *in vitro* Wirkung gegen anaerobe 5 Bakterien beschrieben, darunter auch solche, die üblicherweise bei Infektionen in der Mundhöhle auftreten (Siehe: Sobotka I et al.: *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46, 4019-4021, 2002; Muller HP et al.: *In vitro* antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *Journal of Clinical Periodontology* 29, 736-742, 2002; Pfister W et al.: 10 Activity of quinolones against anaerobic and capnophilic bacteria *in vitro*. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 56, 189-192, 2001; Goldstein EJC et al.: *In vitro* activities of a new desfluoroquinolone, BMS 284756, and seven other antimicrobial agents against 151 isolates of *Eikenella corrodens*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46, 1141-1143, 2002; Hecht DW, Osmolski JR (2003): Activities of garenoxacin (BMS-284756) and other agents against anaerobic 15 clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47, 910-916).

Weiterhin wurde in WO 01/45679 beschrieben, dass Fluorchinolon-Antibiotika sich bei lokaler bzw. topischer Anwendung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen insbesondere in der Mundhöhle eignen, beispielsweise bei der Wurzelbehandlung in der Zahnmedizin.

Weiterhin wurde Ciprofloxacin in der Therapie der Parodontitis (= Periodontal Disease) 20 eingesetzt. Es wird aber eine Kombinationstherapie mit Metronidazol empfohlen (Siehe: Mombelli AW, van Winkelhoff AJ: The systemic use of antibiotics in periodontal therapy. In: Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology. Chemicals in Periodontics. Eds.: Lang NP, Karring T, Lindhe J. Thurgau, Switzerland, 1996. Quintessenz Books, Berlin, 38-77).

Auch die Kombination von Enrofloxacin und Metronidazol zur Therapie von Parodontitis bei 25 Hunden und Katzen wurde beschrieben (siehe: Nielsen D: Clinical Experience with an Enrofloxacin-Metronidazole Combination in the Treatment of Periodontal Disease in Dogs and Cats. In: Proceedings of the Third International Veterinary Symposium on Baytril. Ed. Ford RB. Seville, Spain, 1999, 88-94).

Pradofloxacin und seine antibiotische Wirkung sind in WO97/31001 beschrieben.

30 Nach wie vor besteht jedoch Bedarf an Wirkstoffen, die sich bei systemischer Applikation allein oder in Kombination mit anderen Antibiotika oder Chemotherapeutika zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen der Mundhöhle eignen. Dabei ist eine möglichst hohe Aktivität und ein

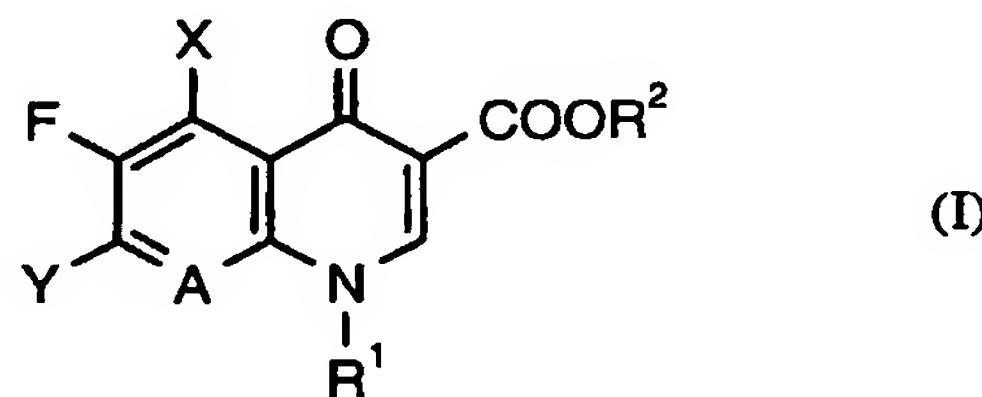
möglichst breites Wirkspektrum gegen die bei Mundhöhlerkrankungen typischen anaeroben Bakterien wünschenswert. Vorzugsweise könnte so auf die übliche Kombinationstherapie verzichtet werden, da die Monotherapie mit nur einem Wirkstoff ausreicht.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von

5 a) 8-Cyano-Chinolon-Antibiotika oder
 b) Chinolon-Antibiotika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Garenoxacin, Marbofloxacin, Ibafoxacin, Danofloxacin, Difloxacin und Orbifloxacin

zur Herstellung von Arzneimitteln zur systemischen Behandlung von bakteriellen Erkrankungen der Mundhöhle.

10 8-Cyano-chinolone sind insbesondere die der Formel (I):

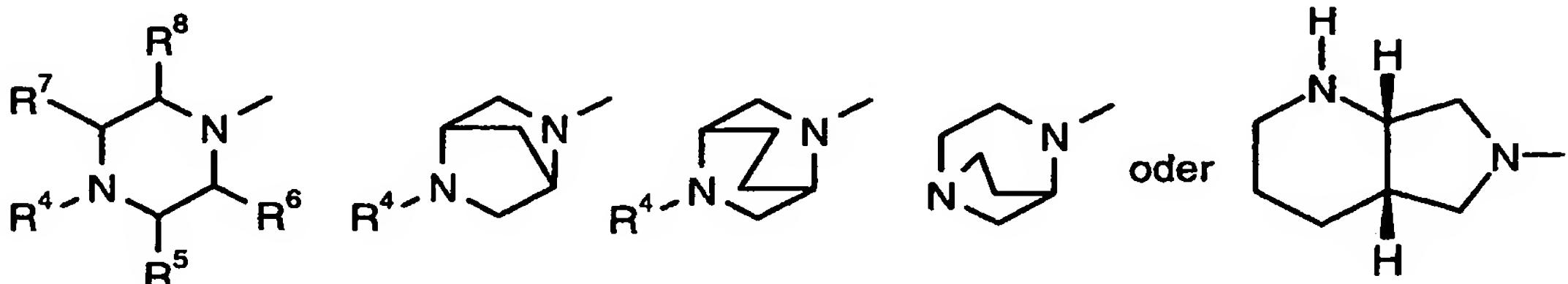


in welcher

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

Y für Reste der Strukturen

15



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

20 R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

R^6 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

R^8 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

sowie

5 R^1 für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

10 R^2 für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

10 A für $=C(CN)$ steht,

und deren pharmazeutisch verwendbare Salze und Hydrate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

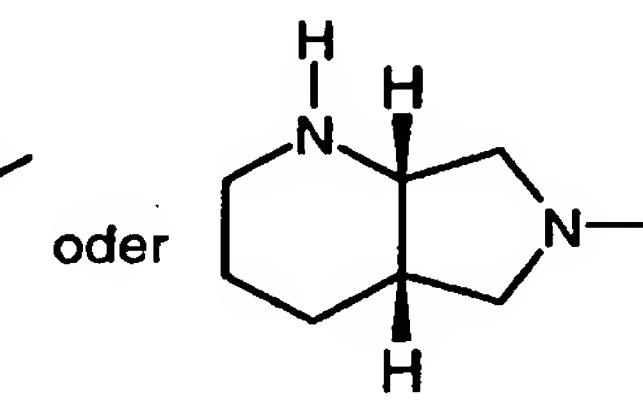
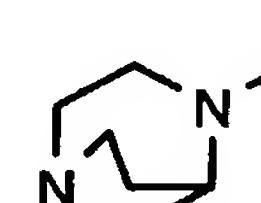
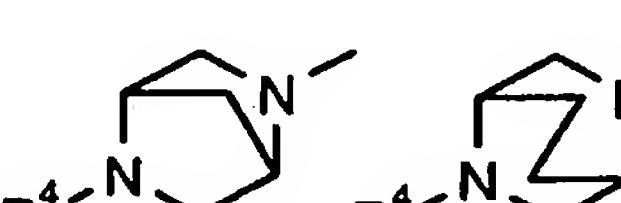
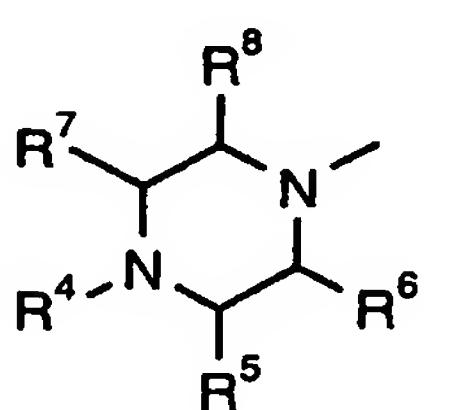
in welcher

A für $=C-CN$ steht,

15 R^1 für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C_{1-C_3} -Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

Y für Reste der Strukturen



20 steht, worin

R^4 für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C_{1-C_3} -Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 und R^8 für Wasserstoff stehen,

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Salze.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

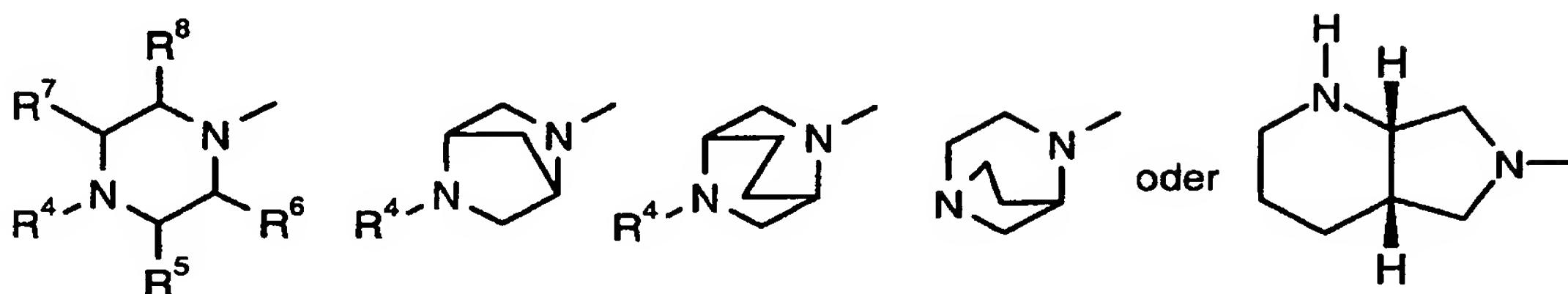
in welcher

A für $=C-CN$ steht,

R^1 für Cyclopropyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

10 Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R^4 für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

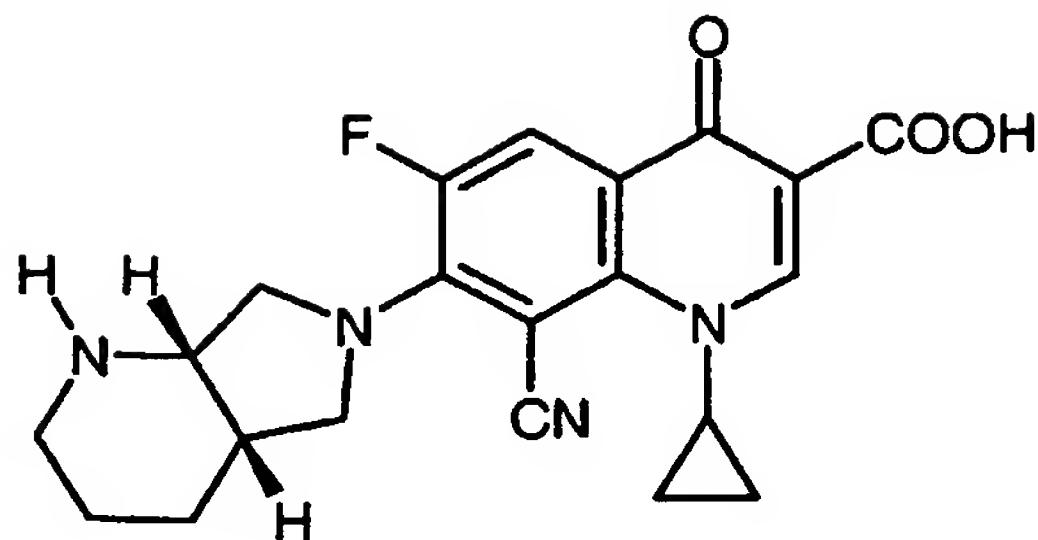
15 R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 und R^8 für Wasserstoff stehen,

und deren pharmazeutisch verwendbare Salze und Hydrate.

Als besonders bevorzugtes 8-Cyano-Chinolon sei Pradofloxacin genannt, es hat die systematische
20 Bezeichnung 8-Cyano-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-di-
hydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und die Formel



Im Sinne dieser Erfindung kann Pradofloxacin in Form seiner pharmazeutisch verträglichen Prodrugs und Salze eingesetzt werden. Ebenfalls eingeschlossen sind Hydrate und andere Solvate dieser Verbindungen. Geeignete Prodrugs und Salze sind z.B. in WO 97/31001 beschrieben, auf dieses Dokument wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen. Es wurde gefunden, dass Pradofloxacin ein breites antibakterielles Wirkspektrum hat, insbesondere gegen Keime, die bei Mundhöhleninfektionen eine Rolle spielen. Pradofloxacin eignet sich daher besonders für die Monotherapie von bakteriellen Erkrankungen der Mundhöhle.

Neben den 8-Cyano-Chinolonen kommen für die erfindungsgemäße Verwendung auch ausgewählte andere Chinolone in Frage, und zwar Marbofloxacin (vgl. z.B. EP-A-259 804), Ibafloxacin (vgl. z.B. EP-A-109 284), Danofloxacin (vgl. z.B. EP-A-215 650), Difloxacin (vgl. z.B. EP-A-131 839) und Orbifloxacin (vgl. z.B. EP-A-242 789). Weiterhin sei genannt das Garenoxacin (BMS-284756), ein 6-Desfluoro-Chinolon. Auch diese Verbindungen können im Sinne dieser Erfindung in Form ihrer Salze, Hydrate und Prodrugs eingesetzt werden.

15 Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an
20 saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalosalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von
25 deren Salzen verstanden.

Erfindungsgemäß können sowohl die Enantiomere als auch Enantiomerengemische der genannten Chinolone eingesetzt werden.

Die Herstellung der Chinolone ist bekannt (siehe z.B. WO 97/31001 für die Herstellung von Pradofloxacin) oder kann analog zu bekannten Verfahren erfolgen.

Durch Bakterien verursachte Mundhöhlenerkrankungen sind insbesondere: Gingivitis, Parodontitis, Stomatitis und orale Abszesse.

- 5 Bei diesen Erkrankungen spielen vor allem anaerobe Bakterien eine Rolle, insbesondere: *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga ochracea* und *Campylobacter rectus*. Erfindungsgemäß wird eine gute Wirkung gegen die entsprechenden anaeroben Bakterien erreicht.
- 10 Mit den vorstehend genannten Chinolonen können bakterielle Mundhöhlenerkrankungen mittels systemischer Applikation bei Menschen und Tieren (Nutz-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren) behandelt werden.

Zu den Nutztieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Strauß, Vogelarten für Heim- und Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

- 20 Bevorzugt werden Säugetiere behandelt, insbesondere Hunde oder Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Aufgrund des breiten Wirkspektrums der genannten Chinolone - auch gegen anaerobe Bakterien - eignen sie sich insbesondere für die Monotherapie.

- 25 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral oder parenteral.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung;

Emulsionen und Suspension zur oralen Anwendung sowie zur Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

5 Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär oder subcutan verabreicht.

10 Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

15 Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser; Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin; Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylen-glykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

20 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäureester, n-Butanol.

25 Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden, wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben, hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminium-

monostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymeren, Acrylate und Metacrylate.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylen-glycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylen-glykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Emulsionen können oral oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

15 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

20 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter, eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C_{8/C₁₀}-Fettsäuren.

25 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykol-pelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{16-C₁₈}, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12-C₁₈}, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäure-decylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie Dibutylphthalat, 30 Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a. Fettalkohole wie Isotridecyl-alkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt:

- 5 nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether; ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin; anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;
- 10 kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt:

- Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymeren aus Methylvinylether und
- 15 Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel suspendiert.

- 20 Geeignet sind auch Suspensionen von Ionentauschern, die mit dem Wirkstoff beladen sind.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

5 Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

10 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearin- säure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie 15 Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die erfindungsgemäß verwendeten Chinolone können in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden, und zwar gemeinsam in einer Zubereitung oder in verschiedenen Zubereitungen 15 die gegebenenfalls auch zeitlich versetzt verabreicht werden können.

Besonders hervorgehoben seien Kombinationen mit:

- Anderen Antibiotika/Chemotherapeutika wie Betalactame (z.B. Amoxicillin ggf. in Kombination mit Clavulansäure), Cephalosporine (z.B. Cefaperazon); Makrolide (z.B. Erythromycin); Aminoglykoside (z.B. Gentamicin); Tetracycline (z.B. Doxycyclin) und 20 Sulfonamide.
- oralen Antiseptika (z.B. Chlorhexidin)
- Cortikoide (SAIDs = *steroidal antiinflammatory drugs*), z.B. Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason, Flumethason.
- Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) z.B. Phenylbutazon, Naproxen, Ketoprofen, 25 Carprofen, Vedaprofen, Meclofenaminsäure, Flunixin, Tolfenaminsäure, Meloxicam.

Die oben aufgeführten anderen Antibiotika/Chemotherapeutika eignen sich insbesondere auch zur zeitlich versetzten Kombination in einer sequentiellen Therapie.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von jeweils 10 ppm bis 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent.

Zubereitungen, die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 1 bis 50 Gewichtsprozent.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

In der Mischung mit anderen Wirkstoffen liegen die erfindungsgemäß verwendeten Chinolon-Antibiotika im Verhältnis 1 zu 0,1 - 10 bis 1 zu 1 - 10 vor. Bevorzugt ist das Verhältnis 1 zu 5.

Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

10 Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 250 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten essbaren Material.

Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Wirkstoffs in Mischung mit einem essbaren organischen oder anorganischen Träger enthält, mit üblichen Futtermitteln. Essbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines essbaren Staubverhütungöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen 20 Futtermittel vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

Beispiele**Beispiel A: Ergebnisse von *in vitro* Studien**

Geometrisches Mittel der MHK-Werte (Geometric Mean MIC; GMIC) aus Hunden und Katzen isolierter anaerober Bakterien im Vergleich zum Standard Metronidazol (in $\mu\text{g}/\text{ml}$). Ergebnisse aus 5 zwei *in vitro* Studien:

Bakteriengattung	N	GMIC Pradofloxacin	GMIC Metronidazol
<i>Bacteroides</i>	37	0.4	0.7
<i>Fusobacterium</i>	11	0.5	1
<i>Peptostreptococcus</i>	4	0.4	0.8
<i>Porphyromonas</i>	8	0.1	0.3
<i>Prevotella</i>	25	0.2	0.4

Beispiel B: Klinische Studie in der Indikation Parodontitis

Die Studie wurde an 16 weiblichen Beaglehunden durchgeführt. Pradofloxacin wurde in einer Dosis von 3 mg/kg einmal täglich über einen Zeitraum von sieben Tagen verabreicht.

10 Die Behandlung mit Pradofloxacin führte zu einer signifikanten Verringerung ($p = 0.02$) der Tiefe der Zahnfleischtaschen (periodontal pocket depth, loss of attachment).

Am Ende der Behandlung mit Pradofloxacin war die Gesamtzahl der anaeroben Bakterien in den Zahnfleischtaschen signifikant reduziert ($p < 0.0001$). Dies galt auch noch drei Wochen nach der Behandlung an Tag 28 ($p = 0.0007$).

15 **Beispiel C: *In vitro* Studie**

In dieser Studie wurden je zwei Stämme von an der Parodontitis ursächlich beteiligten Bakterien isoliert und ihre Empfindlichkeit gegenüber Pradofloxacin *in vitro* bestimmt (MIC in $\mu\text{g}/\text{ml}$). Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

Actinobacillus actinomycetemcomitans: MIC < 0.25 (beide Stämme)

20 *Eikenella corrodens*: MIC < 0.25 (beide Stämme)

Capnocytophaga ochracea: MIC < 0.25 (beide Stämme)

Porphyromonas gingivalis: MIC < 0.25 (beide Stämme)

Porphyromonas canoris: MIC < 0.25 (beide Stämme)

Porphyromonas cangigivalis: MIC = 0.5 und MIC = 1

Porphyromonasансulci: MIC < 0.25 (beide Stämme)

Prevotella intermedia: MIC < 0.25 (beide Stämme)

5 *Fusobacterium nucleatum*: MIC = 0.5 und MIC = 1

Campylobacter rectus: MIC < 0.25 (beide Stämme)

Patentansprüche

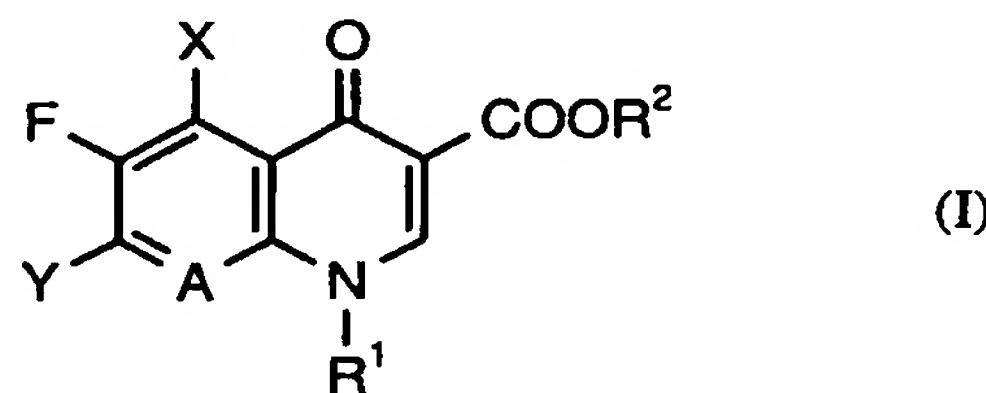
1. Verwendung von

a) 8-Cyano-Chinolon-Antibiotika oder

5 b) Chinolon-Antibiotika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Garenoxacin, Marbofloxacin, Ibafoxacin, Danofloxacin, Difloxacin und Orbifloxacin

zur Herstellung von Arzneimitteln zur systemischen Behandlung von bakteriellen Erkrankungen der Mundhöhle.

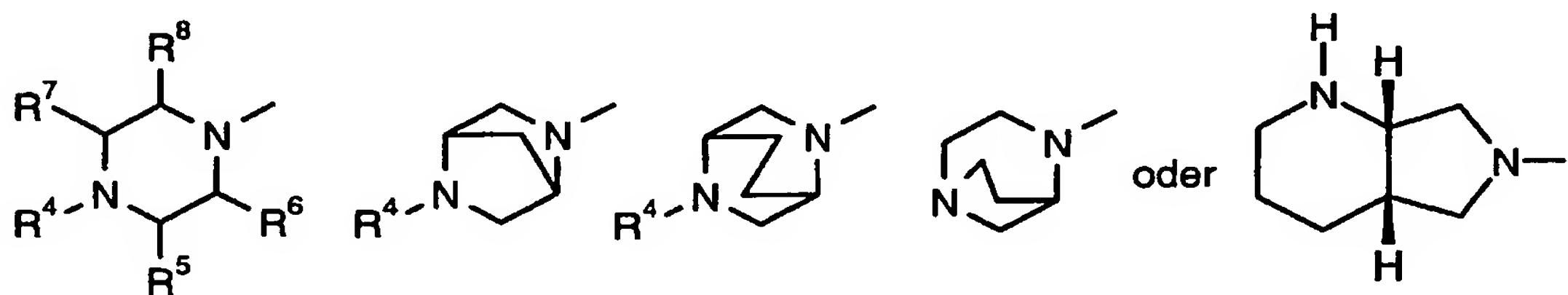
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 von 8-Cyano-Chinolon-Antibiotika der Formel (I):



10 in welcher

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

Y für Reste der Strukturen



15 steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,20 R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R^8 für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

sowie

5 R^1 für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluoreethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

R^2 für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

A für $\text{=C}(\text{CN})$ steht,

10 und deren pharmazeutisch verwendbare Salze und Hydrate.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das 8-Cyano-Chinolon-Antibiotikum Pradofloxacin ist.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Gingivitis, Stomatitis, Parodontitis und/oder Abszessen der Mundhöhle.

15 5. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Erkrankungen im wesentlichen verursacht werden durch Bakterien der Gruppe *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga ochracea*, *Campylobacter rectus*.